

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 1 月 3 日 (03.01.2002)

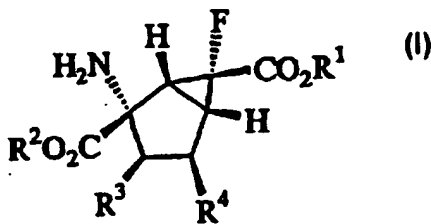
PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/00605 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 229/50, A61K 31/198, 31/223, A61P 9/10, 25/08, 25/16, 25/18, 25/22, 43/00
- (74) 代理人: 弁理士 志賀正武, 外(SHIGA, Masatake et al): 〒169-8925 東京都新宿区高田馬場三丁目23番3号 ORビル Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/05550
- (22) 国際出願日: 2001 年 6 月 28 日 (28.06.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-195239 2000 年 6 月 28 日 (28.06.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]: 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中里 篤郎 (NAKAZATO, Atsuro) [JP/JP], 熊谷 利仁 (KUMAGAI, Toshihito) [JP/JP], 鹿沼 幸祐 (KANUMA, Kosuke) [JP/JP], 坂上一成 (SAKAGAMI, Kazunari) [JP/JP]: 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規ジカルボン酸誘導体



(57) Abstract: 2-Amino-6-fluorobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid derivatives represented by the following general formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of the same. These compounds are useful as drugs, in particular, group 2 metabotropic glutamate receptor agonists having therapeutic and preventive effects on, for example, psychiatric diseases such as schizophrenia, anxiety and diseases associating the same, depression and bipolar disorder and neurological diseases such as drug addiction, cognition disorder, Alzheimer's

disease, Huntington's chorea, Parkinson's disease, movement disorder associating muscular rigidity, cerebral ischemia, cerebral insufficiency, spinal disorder and head disorder.

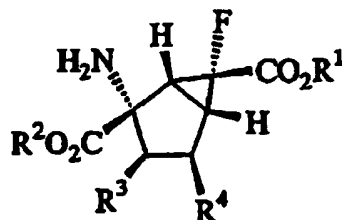
[続葉有]

WO 02/00605 A1



(57) 要約:

本発明は、式



で表される 2-アミノ-6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物に関する。

本発明の化合物は、医薬、特に、例えば精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害等の精神医学的障害、例えば薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患に治療効果および予防効果を有するグループ 2 メタボトロピックグルタミン酸受容体作用薬として有用である。

1
明細書

新規ジカルボン酸誘導体

技術分野

本発明は、医薬として有用な 2-アミノ-6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体に関する。更に詳しくは、本発明は、例えば精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、及び／又は、例えば薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患に治療効果及び／又は予防効果を示す新規 2-アミノ-6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体に関する。

背景技術

近年、グルタミン酸受容体遺伝子のクローニングが相次ぎグルタミン酸受容体には驚異的な数のサブタイプが存在することが明かとなった。現在、グルタメート受容体は「受容体がイオンチャネル型構造を持つイオノトロピック型」および「受容体がG-タンパク質と共役しているメタボトロピック型」の2つに大きく分類されている (Science, 258, 597-603, 1992)。さらに、イオノトロピック受容体は薬理学的にNMDA、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオネート (AMPA) およびカイネートの3種類に分類され (Science, 258, 597-603, 1992)、メタボトロピック受容体はタイプ1～タイプ8の8種類に分類される (J. Neurosci., 13, 1372-1378, 1993; Neuropharmacology, 34, 1-26, 1995)。

メタボトロピックグルタミン酸受容体は薬理学的に3つのグループに分類される。この中で、グループ2 (mGluR2/mGluR3) は、アデニルサイ클ラーゼと結合し、サイクリックアデノシン1リン酸 (cAMP) のホルスコリン刺激性の蓄積を抑制する (Trends Pharmacol. Sci., 14, 13(1993)) ことから、

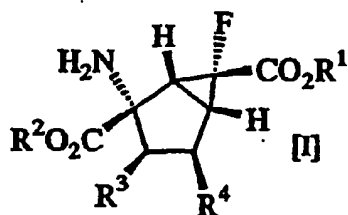
メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する化合物は急性および慢性の精神医学的疾患および神経学的疾患の治療又は予防に有効なはずである。

発明の開示

本発明の目的は、例えば精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、及び／又は、例えば薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患に治療効果及び／又は予防効果を有するグループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する薬物を提供することにある。

本発明者らは2-アミノ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体およびそれらのエステル誘導体について鋭意検討した結果、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼす新規2-アミノ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体およびそのエステル誘導体を見出し、本発明を完成した。

本発明の一つの形態は、式[I]



[式中、 R^1 と R^2 は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、アリール基、アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} メルカプトアルキル基、テトラヒドロフラニル基又はテトラヒドロピラニル基を示し；

R^3 及び R^4 は、 R^3 が水酸基のとき R^4 は水素原子を示し；若しくは、 R^3 及び R^4 は一緒になってC-C単結合を形成する]で表される2-アミノ-6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体又はその医薬上

許容される塩である。

本発明の他の形態は、式 [I] の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分とする医薬、特に、精神医学的障害及び／又は神経学的疾患の治療薬及び／又は予防薬並びにグループ 2 メタボトロピックグルタミン酸受容体作用薬である。

本発明の更に他の形態は、グループ 2 メタボトロピックグルタミン酸受容体作用薬並びに精神医学的障害及び／又は神経学的疾患の治療薬及び／又は予防薬の製造のための式 [I] の化合物又はその医薬上許容される塩の使用である。

本発明において使用される用語が以下に定義される。本発明において、「C_{n-m}」とは、その後に続く基が n ~ m 個の炭素原子を有することを示す。

C₁₋₁₀ アルキル基は、直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、2-エチルブチル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などである。

C₃₋₈ シクロアルキル基は、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などである。

C₃₋₈ シクロアルキル C₁₋₆ アルキル基は、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルチメル基、シクロヘキシルメチル基などである。

アリール基は、フェニル基、ナフチル基等であり、好ましくはフェニル基である。アリール C₁₋₆ アルキル基は、少なくとも 1 つ以上のアリール基、好ましくはフェニル基、で置換された、直鎖状又は分岐鎖状の C₁₋₆ アルキル基を示し、例えばベンジル基、ジフェニルメチル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基などである。

C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル基は、C₁₋₆ アルコキシ基と C₁₋₆ アルキル基の複合した形態を有している。ここで、C₁₋₆ アルコキシ基とは、直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を指し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキ

シ基、イソペンチルオキシ基などである。したがって、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基の例には、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、プロポキシエチル基、イソプロポキシエチル基、ブトキシエチル基、イソブトキシエチル基、ペンチルオキシエチル基、イソペンチルオキシエチル基などが含まれる。

C_{1-6} ヒドロキシアルキル基は、少なくとも1つのヒドロキシル基で置換された C_{1-6} アルキル基を示す。したがって、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基の例には、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2, 3-ジヒドロキシプロピル基などが含まれる。

C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基は、 C_{1-6} アルキルチオ基と C_{1-6} アルキル基の複合した形態を有している。ここで、 C_{1-6} アルキルチオ基とは、直鎖状又は分岐鎖状のアルキルチオ基を指し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基などである。したがって、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基の例には、メチルチオメチル基、2-メチルチオエチル基などが含まれる。

C_{1-6} メルカプトアルキル基は、少なくとも1つのメルカプト基で置換された C_{1-6} アルキル基を示す。したがって、 C_{1-6} メルカプトアルキル基の例には、2-メルカプトエチル基、3-メルカプトプロピル基、2, 3-ジメルカプトプロピル基などが含まれる。

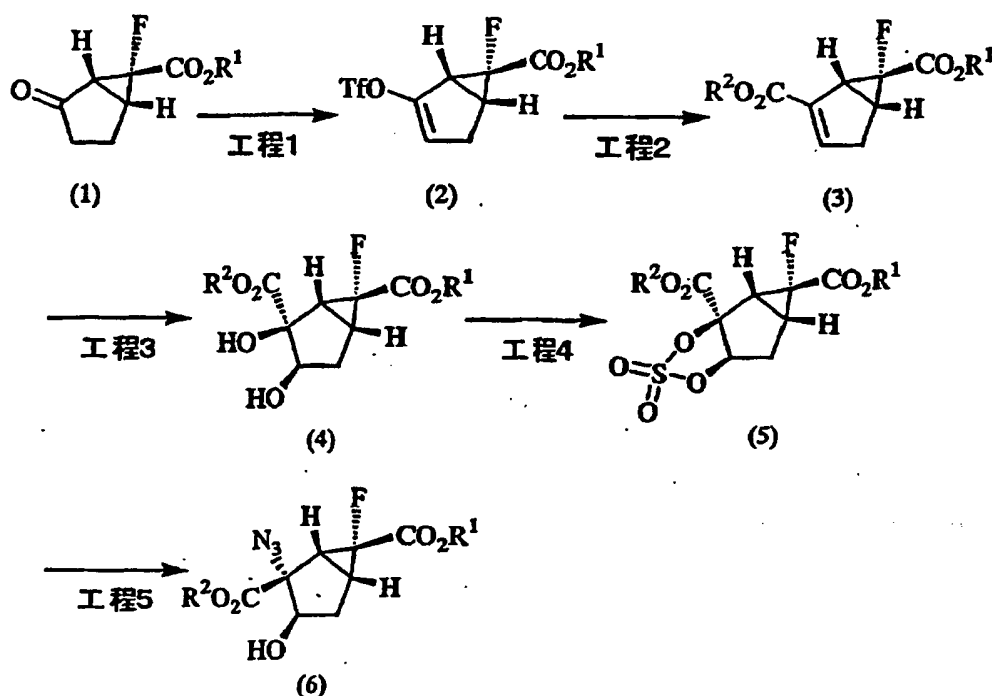
また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば硫酸、塩酸、リン酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、又はナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などである。

式〔I〕で示される化合物は4つもしくは5つの不斉炭素原子が存在する。従って、本発明化合物は、光学活性体、そのエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマー混合物として存在できる。すなわち、本発明の化合物は式(1)で表

される化合物の光学活性体、そのエナンチオマー、ラセミ体等のエナンチオマー混合物及びジアステレオマー混合物を全て含むものである。式 [I] において、 R^3 が水酸基であり、 R^4 が水素原子である化合物が好ましい。さらに、式 [I] において、 R^1 、 R^2 および R^4 が水素原子であり、 R^3 が水酸基である化合物がより好ましく、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸が特に好ましい。また、本発明化合物は各種の溶媒和物として存在しうるが、医薬としての適用性の面から特に水和物が好ましい。

また、式 [I] において R^1 と R^2 の片方または両方が水素原子以外を示す時、すなわちエステル誘導体はグループ 2 メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、このエステル誘導体は生体内で加水分解され、グループ 2 メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼすカルボン酸に変わる。したがって、エステル誘導体はプロドラッグとして機能するため、極めて有用な化合物である。

式 [I] の化合物は、以下に示す製造法により供給することができる（以下の反応式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同様である）。



工程 1 : まず、化合物 (1) を不活性溶媒中、塩基の存在下、例えば、無水トリフルオロ酢酸、N-フェニルレービス (トリフルオロメタンスルホンイミド) などのトリフルオロメタンスルホン化剤と反応することにより、化合物 (2) へと導く。

ここで、不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

また、塩基としては、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類、例えばリチウムジイソプロピルアミド、カリウムビス (トリメチルシリル) アミド等の金属アミド類、例えばナリウム メトキシド、カリウム t-ブトキシド等の金属アルコラート類を用いることができる。

工程 2 : 次に、化合物 (2) を不活性溶媒中、遷移金属触媒存在下、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類又は例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下、一酸化炭素および R^2OH と反応することによって化合物 (3) へと導く (J. Org. Chem. 57, 5979 (1992) 参照)。

ここで、遷移金属触媒とは例えば 0 価のパラジウム試薬であり、例えば酢酸パラジウム(II)などの 2 価のパラジウムと例えばトリフェニルホスフィン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (BINAP) などの配位子を用いて反応系内で調整することができる。また、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) 等の 0 価のパラジウム試薬を直接用いることができる。

また、不活性溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

工程 3 : 化合物 (3) を不活性溶媒中、例えば四酸化オスミウムなどを用いた一般的なジオール化反応 (Oxidations in Organic Chemistry, Milos Hudlicky 著参照) や、ここに参照として組み込まれる Tetrahedron Asymmetry 4(1), 133 (1993) に記載の AD-mix を試薬とする Sharpless の不斉シス-ジヒドロキシル化反応 (Sharpless AD) などを用いてジオールへと酸化し、化合物 (4) へと導く。

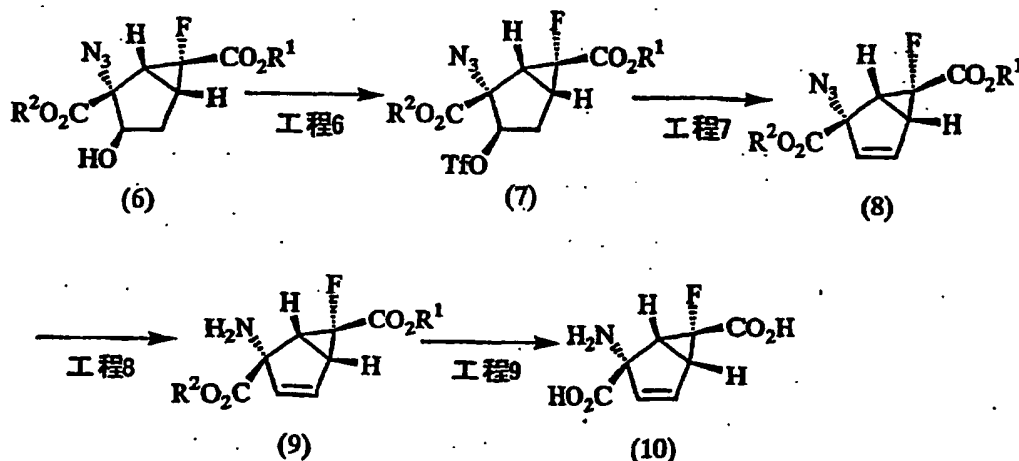
ここで、不活性溶媒とは、例えばベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

工程 4 : 化合物 (4) を、例えばベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエー

テル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類又は例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下、塩化チオニルと反応させる。

次に、反応物を、例えばベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば、過酸化水素、オキシソ、三塩化ルテニウム-メタ過ヨウ素酸ナトリウム等の一般的な酸化剤 (Oxidations in Organic Chemistry, Milos Hudlicky 著 参照) にて酸化し、化合物 (5) に導く。

工程 5 : 化合物 (5) を例えばテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、アセトン等のケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えばアジ化ナトリウムと反応することにより、化合物 (6) に導く。



工程 6 : 化合物 (6) を例えばベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、例えばテ

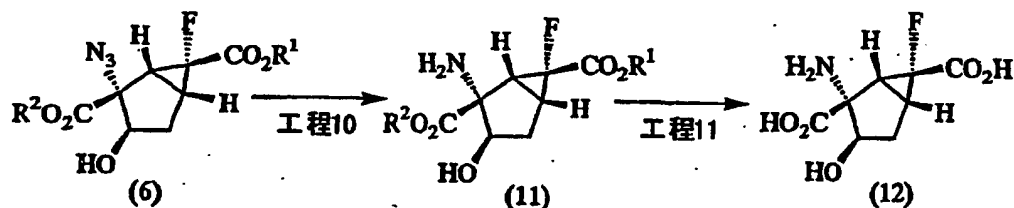
トラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類等の存在下、例えば無水トリフルオロ酢酸、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)などのトリフルオロメタンスルホン化剤と反応することにより、化合物(7)に導く。

工程7: 化合物(7)を例えばベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン等のアミン類、例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類、例えばナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシドなどの金属アルコラート類等にて反応し、化合物(8)に導く。

工程8: 化合物(8)を、例えばベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば亜リン酸トリエチル、トリフェニルホスフィンなどによるスタウンジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)参照)、又は、ここに参照として組み込まれる *Reductions in Organic Synthesis*, Ahmed F. Abdel-Magid 著 記載のリチウムアミノボロヒドリドなどを利用する一般的なアジド基の還元反応によって、本発明化合物である、化合物(9)に導く。

工程9: さらに、化合物(9)のエステル部位を、ここに参照として組み込ま

れる、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著 記載の一般的な加水分解に従って、 R^1 および R^2 を同時にあるいは順次水素原子へと変換し、本発明化合物である化合物(10)に導くことができる。



工程10：一方、化合物(6)を例えばエタノール、メタノール等のアルコール類、例えば酢酸エチルなどのエステル類、N，N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば、パラジウム／カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下、水素添加することにより本発明化合物(11)に導くことができる。ここで、 R^1 および R^2 が例えばベンジル基などの場合、アジド基と同時に水素添加されるので、 R^1 および R^2 を水素原子とすることができる。

工程11：次に、化合物(11)のエステル部位を、ここに参照として組み込まれるPROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著に記載の一般的な加水分解にてカルボン酸へと変換し、本発明化合物である化合物(12)に導くことができる。

本発明化合物は1つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤及び／又は希釈剤と組み合わせられて医薬的製剤とされることができる。前記担体、賦形剤及び希釈剤の例には、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、でんぷん、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム

ム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの各種油が含まれる。

本発明化合物は、これらの担体、賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤が混合された上で、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬、特にグループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体作用薬として調製されることが出来る。本発明の化合物は成人患者に対して0.01~500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能であるが、使用の容易性及び薬効の点からみて経口投与することが好ましい。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状などにより適宜増減することが可能である。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例1

(1R, 5R, 6R)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサー-2-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステルの合成

0℃に冷却したジイソプロピルアミン7.83gのテトラヒドロフラン84mL溶液に2.47Mブチルリチウムヘキサン溶液28.8mLを加え15分間攪拌した。この溶液を-62℃に冷却後、(1R, 5R, 6R)-6-フルオロ-2-オキソ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチルエステル12.0gのテトラヒドロフラン40mL溶液を-62~-58℃に保ちながら滴下した。1時間後、N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミ

ド) 25.3 g のテトラヒドロフラン 84 mL 溶液を $-62 \sim -60^{\circ}\text{C}$ に保ちながら 15 分かけて滴下した。反応溶液を室温まで自然昇温させ、さらに 1 時間攪拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてクエンチし、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 20:1) にて精製した。得られた (1R, 5R, 6R) - 6-フルオロ-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-エン-6-カルボン酸 エチルエステルを直ちに *N,N*-ジメチルホルムアミド 195 mL に溶解し、酢酸パラジウム 389 mg、トリフェニルホスフィン 910 mg、ベンジルアルコール 12.5 g、次いでトリエチルアミン 11.7 g を加えた後、一酸化炭素雰囲気下、室温にて 4.5 時間攪拌した。反応溶液に 1 M 塩酸を加え、ジエチルエーテルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 10:1 ~ 1:1) にて精製し、(1R, 5R, 6R) - 6-フルオロ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 6.42 g を得た。

mp. $90-91^{\circ}\text{C}$.

実施例 2

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロキシ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステルの合成

tert-ブタノール 150 mL 及び水 150 mL に懸濁した (1R, 5R, 6R) - 6-フルオロ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-エン-2, 6-ジカ

ルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 6.36 g に AD-mix- β (アルドリッチ社) 29.3 g 及びメタンスルホンアミド 5.96 g を加え、4℃にて5日間攪拌した。反応溶液に亜硫酸水素ナトリウムを加え、室温にて15分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 10:1~3:2) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロキシ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 4.21 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.06-2.21 (2H, m), 2.30 (1H, dd, $J=7.6, 2.6\text{ Hz}$), 2.47 (1H, dd, $J=13.2, 7.6\text{ Hz}$), 2.50 (1H, dd, $J=9.2, 1.2\text{ Hz}$), 4.02 (1H, s), 4.24 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.34-4.46 (1H, m), 5.23 (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 7.27-7.42 (5H, m)。

MS (ESI) m/z ; 361 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

実施例 3

(1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR)-1-フルオロ-3, 3-ジオキソ-テトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-3 λ^6 -チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 1b-ベンジルエステル 1-エチルエステルの合成

4℃に冷却した (1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロキシ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 3.96 g の塩化メチレン 20 mL 溶液に塩化チオニル 1.70 mL を加えた後、40℃にて13時間攪拌した。溶媒と

過剰の試薬を減圧下留去し、残渣を四塩化炭素 12 mL、アセトニトリル 12 mL 及び水 20 mL に溶解した。この溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム 3.76 g 及び三塩化ルテニウム水和物 50 mg を加え、室温にて 20 分間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルにて 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコゲル C200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5:1~2:1）にて精製し、(1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR)-1-フルオロ-3, 3-ジオキソ-テトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-3λ⁶-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 1b-ベンジルエステル 1-エチルエステル 4.11 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.53-2.61 (1H, m), 2.72 (1H, ddd, J=15.2, 7.6, 0.9 Hz), 2.78-2.89 (1H, m), 2.83 (1H, dd, J=7.2, 2.3 Hz), 4.19-4.31 (2H, m), 5.26 (1H, d, J=12.1 Hz), 5.33 (1H, d, J=12.1 Hz), 5.45 (1H, dt, J=7.6, 3.8 Hz), 7.28-7.43 (5H, m)。

MS (ESI) m/z; 423 (M+Na)⁺。

実施例 4

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステルの合成

N, N-ジメチルホルムアミド 37 mL 及び水 3.7 mL に溶解した (1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR)-1-フルオロ-3, 3-ジオキソ-テトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-3λ⁶-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 1b-ベンジルエステル 1-エチルエステル 3.73 g にアジ化ナトリウム 1.09 g を加え、50℃にて 14 時間攪拌した。溶媒を減

圧下留去し、残渣をジエチルエーテル187 mL及び水5.2 mLに溶解した後、20%硫酸15 mLを加え、室温にて8時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルにて3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5:1~1:1）にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル3.02 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.18-2.54 (5H, m), 4.22-4.36 (1H, m), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.27 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 5.35 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 7.31-7.45 (5H, m)。

MS (ESI) m/z ; 386 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

実施例 5

(1R, 2S, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-エン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステルの合成

塩化メチレン80 mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル2.00 gにピリジン1.31 gを加えた後、 -70°C に冷却した。この溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸2.33 gを加え、 4°C にて1時間攪拌した。反応混合液を冷水に注ぎジエチルエーテルにて3回抽出した。有機層を合わせて飽和硫酸銅水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン15 mLに溶解し1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン1.26 gを

加えた。この溶液を50℃にて5時間、室温にて8時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈した。有機層を1M塩酸及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=10：1～5：1）にて精製し、(1R, 2S, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサー-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル1.39gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31-1.38 (3H, m), 2.74-2.83 (1H, m), 2.84-2.90 (1H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 5.26 (2H, q, $J=3.4\text{ Hz}$), 5.90 (1H, dd, $J=5.4, 0.8\text{ Hz}$), 5.94-6.00 (1H, m), 7.30-7.44 (5H, m)。

MS (ESI) m/z ; 368 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

実施例6

(1R, 2S, 5R, 6R)-2-アミノ-6-フルオロ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサー-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステルの合成

テトラヒドロフラン45mL及び水5mLに溶解した(1R, 2S, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサー-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル650mgにポリマー支持トリフェニルホスフィン1.21g (3mmol/g)を加え、60℃にて9.5時間攪拌した。樹脂を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5：1～1：1）にて精製し、(1R, 2S, 5R, 6R)-2-アミノ-6-フルオロ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサー-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル1

46 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.63–2.69 (1H, m), 2.73–2.79 (1H, m), 4.27 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.22 (2H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 5.70–5.74 (1H, m), 5.75–5.79 (1H, m), 7.28–7.41 (5H, m)。

MS (ESI) m/z ; 342 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。

実施例 7

(1R, 2S, 5R, 6R)–2–アミノ–6–フルオロ–ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ–3–エン–2, 6–ジカルボン酸の合成

テトラヒドロフラン 2 mL に溶解した (1R, 2S, 5R, 6R)–2–アミノ–6–フルオロ–ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ–3–エン–2, 6–ジカルボン酸 2–ベンジルエステル 6–エチルエステル 90 mg に水 5 mL に溶解した水酸化リチウム水和物 25 mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をイオン交換樹脂 (AG 50W–X8 Resin (H 型)、展開溶媒: 水、50% テトラヒドロフラン水溶液、10% ピリジン水溶液) にて精製し、(1R, 2S, 5R, 6R)–2–アミノ–6–フルオロ–ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ–3–エン–2, 6–ジカルボン酸 24 mg を得た。
 $\text{mp.} > 174^\circ\text{C}$ (decomp)

実施例 8

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)–2–アミノ–6–フルオロ–3–ヒドロキシー–ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ–2, 6–ジカルボン酸の合成

酢酸 2.5 mL 及び水 0.5 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)–2–アジド–6–フルオロ–3–ヒドロキシー–ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ–2, 6–ジカルボン酸 2–ベンジルエステル 6–エチルエステル 21

8 mg に 10%パラジウム／カーボン 15 mg を加えた後、水素雰囲気下、室温にて 12 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮した後、残渣を 10%塩酸 7.8 mL に溶解し 1 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をイオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H 型)、展開溶媒：水、50%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 104 mg を得た。

mp. > 172°C (decomp)

試験例 (被検薬の cAMP 蓄積に及ぼす効果)

代謝型グルタメート受容体 mGluR2 安定発現 CHO 細胞を、10%透析牛胎児血清含有ダルベッコ改変イーグル培地 [1% proline, 50 units/ml penicillin, 50 µg/ml streptomycin, 2mM L-glutamine (用時添加)] を用いて 1.26×10^4 cells/well/0.32 cm²/150 µl の割合で 96 穴プレートに播種し、37°C、5%CO₂ 下で 2 日間培養を行った。その後、L-Glutamine free 培地に交換し、4 時間後に上清を吸引除去し、150 µl の PBS (+) - IBMX (10mM PBS (-), 1mM MgCl₂, 1mM CaCl₂, 1mM IBMX) を添加して、20 分間、37°C、5%CO₂ 存在下でインキュベーションを行った。再び上清を吸引除去し、60 µl の 10^{-5} M Forskolin、30 µM グルタミン酸、 10^{-10} ~ 10^{-4} M の被検体を含む PBS (+) - IBMX を添加して 15 分間、37°C で 5%CO₂ 存在下インキュベーションを行い、グルタミン酸の Forskolin 刺激 cAMP 蓄積量抑制に対する被験薬の拮抗効果の検討を行った [コントロールは、化合物無添加の条件とする。(Tanabe et al, Neuron, 8, 169-179 (1992))]。100 µl の氷冷エタノールを添加して反応停止し、上清を別のプレートに全量回収した後、エバポレーターで常温乾固し、-20°C で保存した。乾固したサンプルは、cAMP EIA kit (アマシャム社) を用いて cAMP 量を定量した。各 cAMP 量からコントロールの値を差し引いた。 10^{-5} M の Forskolin 刺激による cAMP 増加に対する 30 µM グルタミン酸の抑制を 50% 拮抗する被検薬の濃度 IC₅₀ 値を求めた。

本発明の化合物は本試験例に記載の測定において、低い IC₅₀ 値を示した。

本発明の実施例 8 に記載の (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸は本試験例に記載の測定において、 $IC_{50} = 476 \text{ nM}$ を示した。

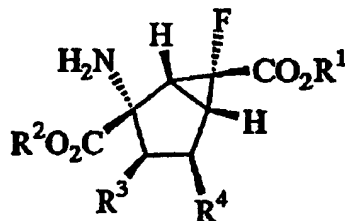
産業上の利用可能性

本発明により、メタボトロピックグルタミン酸受容体への作用薬を提供することができる。

従って、例えば精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、及び／又は、例えば薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び／又は予防に有用である。

請求の範囲

1. 式



[I]

〔式中、 R^1 と R^2 は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、アリール基、アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} メルカプトアルキル基、テトラヒドロフランニル基又はテトラヒドロピラニル基を示し；

R^3 及び R^4 は、 R^3 が水酸基のとき R^4 は水素原子を示し、若しくは、 R^3 及び R^4 は一緒になってC-C単結合を形成する〕で表される相対立体配置を有する2-アミノ-6-フルオロピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

2. 前記式〔I〕中、 R^3 が水酸基であり、 R^4 が水素原子である請求項1記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

3. 前記式〔I〕中、 R^3 が水酸基であり、 R^1 、 R^2 及び R^4 が水素原子である請求項1記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

4. (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸である請求項3記載の化合物、その医薬上許容される塩又はその水和物。

5. 請求項1乃至4のいずれかに記載の化合物を有効成分とする医薬。

6. グループ 2 メタボトロピックグルタミン酸受容体作用薬である、請求項 5 記載の医薬。

7. 精神医学的障害及び／又は神経学的疾患の治療薬又は予防薬である、請求項 5 記載の医薬。

8. グループ 2 メタボトロピックグルタミン酸受容体作用薬の製造のための、請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載の化合物の使用。

9. 精神医学的障害及び／又は神経学的疾患の治療薬及び／又は予防薬の製造のための、請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載の化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05550

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07C229/50, A61K31/198, 31/223, A61P9/10, 25/08, 25/16, 25/18, 25/22, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07C229/00, A61K31/00, A61P9/00, 25/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2000/012464 A1 (Taisho Pharmaceutical Co.), 09 March, 2000 (09.03.00), & EP 1110943 A1 & JP 2000-336071 A	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
03 September, 2001 (03.09.01)

Date of mailing of the international search report
18 September, 2001 (18.09.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C229/50, A61K31/198, 31/223, A61P9/10, 25/08, 25/16, 25/18, 25/22, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C229/00, A61K31/00, A61P9/00, 25/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2000/012464 A1 (Taisho Pharmaceutical Co.) 9.3月.2000 (09.03.00) & EP 1110943 A1 & JP 2000-336071 A	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.09.01

国際調査報告の発送日

18.09.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

4H

8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

This Page Blank (uspto)